



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 54 870 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
A 61 F 2/04
A 61 M 29/00
A 61 L 29/00
A 61 M 36/04

⑳ Aktenzeichen: 197 54 870.9
㉔ Anmeldetag: 10. 12. 97
㉕ Offenlegungstag: 6. 8. 98

③① Unionspriorität:
762739 10. 12. 96 US

㉚ Anmelder:
Alt, Eckhard, Prof. Dr., 85521 Ottobrunn, DE

㉛ Vertreter:
Haft, von Puttkamer, Berngruber, Czybulka, 81669
München

㉚ Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Gefäßprothese

⑤⑦ Die Gefäßprothese (Stent) enthält eine perforierte Röhre, die einen Durchmesser aufweist, der unter einem radial ausgeübten nach außen gerichteten Druck expandierbar ist, und eine an der freien Oberfläche dieser Röhre haftende Beschichtung, die einen biokompatiblen Träger enthält, in dem radioaktives Material eingearbeitet ist.

DE 197 54 870 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Gefäßprothese (Stent) gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Die Vorteile der Arterien-Angioplastie und insbesondere der Ballon-Angioplastie speziell bei Koronararterien sind während des letzten Jahrzehnts ausreichend demonstriert worden. Die Angioplastie ist effektiv zum Öffnen von verstopften Gefäßen, die, unbehandelt gelassen, in Myokardialinfarkt oder anderen Herzkrankheiten oder Herzstörungen resultieren würden. Die Vorteile des Verfahrens sind jedoch durch Restenose vermindert, die bei 50% der behandelten Patienten auftreten. Dementsprechend sich eine große Anzahl von Patienten, die sich einer erfolgreichen perkutanen transluminalen Coronar-Angioplastie (PTCA) unterziehen, erneut behandelt werden. Der Patient steht einem Anschlag auf seine Toleranz und auf sein Wohlbefinden sowie den mit der wiederholten Angioplastie assoziierten Kosten gegenüber.

Die Implantation von Koronarstents in Angioplastie-Patienten war ein Meilenstein hinsichtlich der Vermeidung von Komplikationen, Risiken, eines potentiellen Myokardialinfarktes oder von Not-Bypass-Operationen und Wiederholangioplastie, die ohne das Gefäßprothesenverfahren vorhanden sein wären.

Tatsächlich ist es für den Arzt zur üblichen Praxis geworden, um die Wahrscheinlichkeit des Wiederverstopfens des Gefäßes zu reduzieren, im Ort der Angioplastie oder der Atherektomie als unmittelbar folgende prophylaktische Maßnahme, einen Stent im Patienten zu implantieren. Der Stent wird unter fluoroskopischer Beobachtung auf einem Ballonkatheter in den bestimmten Ort des vorhergehenden (oder sogar gleichzeitigen) Verfahrens gebracht. Wenn der Stent am richtigen Ort positioniert ist, wird der Ballon aufgeblasen, um den Stent zur permanenten Positionierung an diesem Ort radial auf einen Durchmesser gleich oder leicht größer als der normale nicht verstopfte innere Durchmesser der Arterienwand aufzuweiten. Das Stentimplantationsverfahren ist vom Zeitpunkt der Anfangseinführung bis zum Zeitpunkt des Zurückziehens des Ballons relativ kurz und auf jeden Fall wesentlich weniger invasiv als der Koronar-Bypass-Eingriff.

Trotz seiner beachtlichen Vorteile ist das koronare Implantieren von Stents alleine kein Allheilmittel, da Studien gezeigt haben, daß bei etwa 30% der Patienten, die sich diesem Verfahren unterziehen, immer noch Restenose auftritt.

Eine weitere Reduzierung der Restenoserate um 30% kann erreicht werden, wenn der Stent mit einem biokompatiblen, biodegradierbaren Polylactidoxid mit einer geringen lackartigen Dicke im Bereich unter 100 Mikron und vorzugsweise etwa 10 Mikron beschichtet ist, wie es zum Beispiel in der EP-A1-0652017 beschrieben ist. Diese dünne Beschichtung auf einem Stent aus Metall kann verwendet werden, um darin enthaltene Arzneimittel freizusetzen, wie Heparin und/oder Anlagerungsinhibitoren wie Prostacyclin (PGI₂), ein Prostaglandin. Diese beide Arzneimittel sind hinsichtlich der Vermeidung von Wucherung weicher Muskelzellen effektiv und verringern die Aktivierung des internen und externen Koagulationssystems.

Der in den Körper zu implantierende Stent kann mit einer Substanz oder Mischung beschichtet werden, die im Körper kontinuierlich degradiert, so daß diese die Oberfläche selbst reinigt und in der Beschichtung eingearbeitete Thrombosinhibitoren freisetzt.

Zwei oder mehrere unterschiedliche Arzneimittel die geeignet sind, um Koagulation zu hemmen, können in den Träger eingearbeitet werdend um einen synergistischen Effekt mit Freisetzung, während die Beschichtung langsam degra-

diert, zu schaffen, wobei eine Substanz plasmatische Koagulation und die andere anlagerungsinduzierte zelluläre Koagulation hemmt. Außerdem können antithrombogene und/oder entzündungshemmende Substanzen eingearbeitet werden, wie Heparin, Prostaglandine, Peptide, Corticoide, Dexamethanone sowie zytostatische Arzneimittel.

Die biodegradierbare Beschichtung kann ebenfalls auf den Stent in mehreren Schichten aufgebracht werden, entweder um eine gewünschte Dicke der gesamten Beschichtung oder eines Abschnittes davon für eine verlängerte Wirkung zu erreichen, oder um eine unterschiedlich vorteilhafte Substanz oder Substanzen in jede Schicht einzuarbeiten, um eine gewünschte Reaktion während einer bestimmten Periode nach der Implantation des beschichteten Stents zu erreichen.

Das US Patent 4,768,507 hat die Verwendung von Strahlung zur Hemmung von Restenose sowie die Verwendung eines speziellen perkutanen Insertionskatheters zum Zweck der Verbesserung der luminalen Dilatation, der Prävention von Arterienrestenose und der Prävention der aus einer intimalen Dissektion nach einer Ballonmethode oder nach weiteren Angioplastiemethoden resultierenden Gefäßverstopfung vorgeschlagen.

Im US Patent Nr. 4,779,641 ist die Verwendung eines Stents für Gallengänge offenbart. Hierbei vermeiden radioaktive Wicklungen eines in der inneren Wand des Gallengangs eingebetteten Drahtes das Auftreten restenotischer Prozesse.

Das US Patent Nr. 4,448,691 offenbart einen spiralförmigen Drahtstent zur Insertion in eine Arterie nach einer Ballonangioplastie oder Atherektomie, der ein Radioisotop enthält oder mit einem Radioisotop beschichtet ist. Gemäß diesem Patent wird der radioaktive Stent die Proliferation weicher Muskelzellen verringern. Die Offenbarung lehrt, daß der Stent durch Bestrahlung oder durch das Einarbeiten eines Radioisotops in das Material, aus dem der Stent besteht, radioaktiv werden kann. Eine weitere Lösung wäre es, das Radioisotop im Kern des röhrenförmigen Stents zu platzieren, oder das Radioisotop auf der Oberfläche des Stents zu plattieren. Das Patent lehrt auch, daß unabhängig von der Radioaktivität des Stents eine äußere Beschichtung aus antithrombogenem Material auf den Stent aufgetragen werden kann.

Klinische Berichte wie "Inhibition of neointimal proliferation with low dose irradiation from a beta particle emitting stent" ("Hemmen von Neointimal-Proliferation mit Niedrig-Dosis Bestrahlung aus einem Beta-Teilchen emittierenden Stent") von John Laird et al., veröffentlicht in "Circulation" (93: 529-536, 1996) beschreiben die Herstellung eines Beta-Teilchen emittierenden Stents durch Bombardieren der Oberfläche eines Titandrahtes mit Phosphor. Die Implantation von Phosphor im Titandraht wurde durch Platzieren von P³¹ in eine spezielle Vakuumvorrichtung mit anschließendem Verdampfen, Ionisieren und Beschleunigen der Ione mit einer höheren Spannung erreicht, so daß die P³¹ Atome unterhalb der Oberfläche des Titandrahtes in eine Tiefe von etwa 1/3 Mikron eindringen. Nachdem der Draht mit dem Phosphor Radioisotop für mehrere Stunden einem Fluß aus langsamen Neutronen ausgesetzt wird, wird ein Teil der P³¹ Atome in P³² umgewandelt, welcher ein reiner Betateilchen-Emitter mit einer maximalen Energie von 1.709 MeV, einer mittleren Energie von 0.695 MeV und einer Halbwertszeit von 14.6 Tagen ist.

Trotz der mit diesem Verfahren gewonnenen überzeugenden klinischen Resultate, wirft eine praktische Anwendung in menschlichen Patienten beachtliche Sorgen auf. Zuerst ist es schwierig, einen reinen Beta-Emitter aus Phosphor zu erzeugen, indem ein Stent einem Fluß aus langsamen Neutro-

nen ausgesetzt wird. Zusätzlich zur Konvertierung von P^{31} in P^{32} , wird die Metallstruktur des Titandrahtes radioaktiv. Deswegen sind ungefähr 20 Tage erforderlich, um den Zerfall der Strahlung und insbesondere von Gammastrahlung zu ermöglichen, die aus dem Titandraht stammt. Die Situation ist sogar schlechter, wenn ein Metall wie rostfreier Stahl einer radioaktiven Bestrahlung unterzogen wird, die in der Produktion von unerwünschter Strahlung und in einem breiten Bereich kurz- und langlebiger radioaktiver Kerne, wie Kobalt⁵⁷, Eisen⁵⁵, Zink⁶⁵, Molybdenium⁹⁹ und Kobalt⁵³ resultiert. Ein reiner Betastrahlungsemitter mit einer Eindringtiefe von etwa 3 Millimetern im Gewebe ist für einen radioaktiven Stent hinsichtlich lokaler Aktion, Nebeneffekten und Bedienung eindeutig besser.

Berichte haben gezeigt, daß gute Resultate mit einem in den Koronararterien oder in arteriosklerotischen Gefäßen von Tieren eingeführten radioaktiven Draht erzielt wurden. Resultate, die mit einer Gammastrahlungsquelle aus einem Draht erhalten wurden, stammen aus der größeren Eindringtiefe der Gammastrahlung, die ungefähr 10 mm beträgt. Wenn man annimmt, daß der Durchmesser des Gefäßes 3 bis 4 mm beträgt, dann muß eine Entfernung von 2 bis 4 mm in Abhängigkeit von der Anordnung des Drahtes gegenüber der seitlichen Wand überschritten werden, bevor die Strahlung wirkt. Deswegen haben die klinischen Resultate gezeigt, die mit radioaktiven Führungsdrähten erzielt wurden, die in die Koronararterien für eine Zeitdauer von etwa 4 bis 20 Minuten zur Abgabe einer Gesamtdosis von 8 bis 18 Gray (Gy) eingeführt wurden, daß die Gammastrahlung einen vorteilhaften Effekt aufweist, während Betastrahlung aus einem Draht weniger vorteilhaft ist. Andererseits ist aus einem Stent aus rostfreiem Stahl, wie aus 316L stammende Gammastrahlung weniger vorteilhaft, da die Eigenschaften der β -Strahlung, wie die kurze Halbwertszeit und die kurze Eindringtiefe besser sind, als die aus rostfreiem Stahl stammende γ -Strahlung mit einer langen Halbwertszeit und einer größeren Eindringtiefe, weil die proliferativen Prozesse der Proliferation weicher Muskelzellen innerhalb der ersten 20 bis 30 Tage und nur in der nächsten Umgebung des Stents auftreten.

Zusätzlich beeinflußt eine sehr kurze Halbwertszeit, wie eine von 1 bis 2 Tagen, die Logistik erheblich, wenn ein Stent aus Metall radioaktiv werden muß. Das bedeutet, daß zum Zeitpunkt, an dem der Stent verwendet werden soll, sein Radioaktivitätsniveau auf ein Niveau gefallen sein kann, welches den Stent für den beabsichtigten Zweck ungeeignet macht.

Eine Diskussion der Bestrahlung von Nickel, Titan oder Stahl findet sich in der DE-A-4315002, wobei über einen Stent aus Metall mit einer langen und einer kurzen Halbwertszeit berichtet wird.

Während der Stand der Technik über unterschiedliche Möglichkeiten, einen Stent aus Metall radioaktiv zu machen berichtet, wird zum Zweck der praktischen Anwendung angenommen, daß die Verfügbarkeit eines nichtradioaktiven Stents beachtliche Vorteile hat.

Es ist ein Hauptziel der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zu schaffen, um Radioaktivität zur Verfügung zu stellen, ohne das radioaktive Material in einen Metallstent einzuarbeiten oder den Stent zu bestrahlen. Auf diese Weise kann die Radioaktivität leichter integriert, erzeugt, gehalten, gesteuert, verteilt werden etc., als es mit einem mittels der gewöhnlichen bekannten Methoden produzierten radioaktiven Metallstent möglich ist.

Diese Aufgabe ist gemäß der Erfindung durch die Merkmale des Patentanspruchs 1 gelöst.

Erfindungsgemäß wird ein Metallstent mit einer biodegradierbaren oder nicht-biodegradierbaren Beschichtung

beschichtet, die eine betaemittierende radioaktive Quelle, wie Phosphor P^{32} mit einem Radioaktivitätsniveau von etwa 1 Mikrocurie enthält. Vorzugsweise wird Phosphor in organischer Form zu Niedrigniveau-Strahlungs-Testzwecken im Mikrocurie-Bereich gewonnen und kann leicht einem in Chloroform oder in einem weiteren Lösungsmittel aufgelösten Polylaktid-Träger beigemischt werden. Zusätzlich wird nicht nur die von der Proliferation weicher Muskelzellen ausgelöste Restenose gehemmt, sondern auch die von Thromboseentstehung ausgelöste Restenose kann durch das Einarbeiten in den Beschichtungsträger nicht nur eines radioaktiven Materials wie eines Phosphorisotops, sondern auch durch das Einarbeiten von Hirudin oder Iloprost oder eines anderen Antikoagulanzenmittels gehemmt werden.

Um die Verteilung der Phosphor-Radioaktivität im gesamten Körper zu vermeiden, wird vorzugsweise eine innere, den radioaktiven Phosphor enthaltende Beschichtung direkt auf die Oberfläche des Stents aufgetragen und anschließend auf die innere Beschichtung eine äußere Beschichtung aufgetragen, die Substanzen wie ein Antikoagulanzenmittel oder einen Proliferationshemmer, wie Tacsul oder weitere Hemotherapeutika enthält. Folglich kann, um diese Aufgabe zu erfüllen, die Beschichtung in mehreren Schichten aufgebracht werden, wobei es jeder Schicht ermöglicht wird zu trocknen, bevor die nächste aufgebracht wird.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist es, Phosphor in einer chemischen Bindung an einer Substanz zu verwenden, die leicht von Niere oder Darm ausgeschieden wird, um die Vereinigung des radioaktiven Phosphors mit den Knochen und anderen Zellen, wo Strahlung unerwünscht ist, zu vermeiden.

Ein wichtiger Aspekt der Erfindung ist die Tatsache, daß eine Kombination einer zytostatischen Substanz, wie Tacsul und Strahlung vorteilhaft ist, weil das Vorkommen der zytostatischen Substanz die Zellenproliferation dazu bringt, in einer bestimmten Phase organisierter zu sein, wodurch sie strahlungsempfindlicher wird. Zum Beispiel liefert eine Aussetzung der Radioaktivität in der Anwesenheit einer zytostatischen Substanz den gleichen Effekt bei 20% der abgegebenen Dosis, wie 100% Radioaktivität liefern würden (ohne zytostatische oder vergleichbare Substanzen).

Die auf den Stent aufzutragende Beschichtung verwendet gemäß der vorliegenden Erfindung einen biodegradierbaren Träger, der ausgesucht ist, um langsam ohne gefährliche Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System zu degradieren. Ein derartiger Beschichtungsträger dient zum kontinuierlichen Reinigen der ausgesetzten Oberfläche des Stents durch Entfernen einer mikroskopisch dünnen Schicht des Trägermaterials, während ausgesuchte darin eingearbeitete Arzneimittel freigesetzt werden. Der Träger kann aus natürlichen oder synthetischen aliphatischen oder Hydroxy-Polymeren von Laktidoxid, Glycoloxid, oder aus Mischpolymerisaten oder Mischungen davon, oder aus synthetischen Polymeren wie Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate oder Mischungen davon, aus Polydioxanon, modifizierter Stärke, Gelatine, modifiziertem Zellstoff, Caprolaktainpolymeren, Akrylsäure oder Methakrylsäure oder deren Derivaten ausgesucht sein. Alternativ kann ein nichtbiodegradierbarer Träger verwendet werden. Eine periphere Hauptanforderung an jeden dieser Träger ist eine ausreichende Elastizität und Flexibilität, um trotz einer beachtlichen Expansion des Stents während der Aufweitung zur Erhöhung des Lumen-durchmessers von typischerweise 1 mm auf 5 mm nicht auf den ausgesetzten Oberflächen des Stents zu zerbrechen.

Eine Substanz kann ein einziges Arzneimittel oder ein Agens, wie Hirudin oder einen Anlagerungsinhibitor wie Prostazyklin (PGI_2), oder eine Proliferationshemmer wie Tacsul oder andere Hemotherapeutika enthalten. Jedes die-

ser Arzneimittel ist hinsichtlich der Vermeidung von Wucherung weicher Muskelzellen effektiv und verringert die Aktivierung des internen und externen Koagulationssystems. Alternativ kann dem Träger vor dem Aufbringen auf den Stent eine synergistische Kombination aus Mitteln von ausreichendem Wirkungsvermögen beigemischt werden, um Thromboseentstehung, Entzündung und Restenose des Gefäßes zu vermeiden. Im bevorzugten Verfahren wird die diese Arten von Arzneimitteln enthaltene Beschichtung als die äußere Schicht auf eine innere Schicht aufgebracht, die direkt auf die Stentoberfläche aufzubringen ist und das radioaktive Material, wie P^{32} mit einem Radioaktivitätsniveau von etwa einem Mikrocurie, enthält. Die zusätzlichen Arzneimittel oder Substanzen für die äußere Schicht der Beschichtung sollen geeignet sein, in einer schnell verdampfenden Lösung, wie Chloroform oder Methylchlorid aufgelöst oder dispergiert zu werden, um ein schnelles Trocknen mit einem niedrigem Siedepunkt zu bewirken.

Der Träger soll fest auf der Oberfläche des Metallstents (oder des nicht-metallischen Stents) haften, wobei dies vorzugsweise durch Aufbringen des Trägermaterials in sukzessiven dünnen Schichten erreicht wird. Jede Schicht kann mittels des Eintauchens oder Besprühens des Stents in eine flüssige bzw. mit einer flüssigen Lösung des Trägermaterials von mäßiger Viskosität Koagulanzhinhibitoren enthalten. Nachdem eine Schicht aufgebracht ist, wird der Stent vor dem Aufbringen der nächsten Schicht getrocknet. Besondere Aufmerksamkeit soll dem Trocknen der letzten Schichten gelten, in denen das radioaktive Material eingearbeitet ist und die gemeinsam die äußere radioaktive Schicht bilden. Es ist wünschenswert, daß die dünne, lackartige, zusammengesetzte Beschichtung die Gesamtdicke von 100 Mikron nicht überschreitet und vorzugsweise 10 Mikron dick ist. 5 Mikron für jeweils die innere Schicht (radioaktiv, zum Hemmen der Proliferation weicher Muskelzellen) und die äußere Schicht (antikoagulant, zum Hemmen von Thromboseentstehung).

Eine geeignete biodegradierbare Beschichtungslösung wird durch das Lösen von 480 mg eines Arzneimittelträgers, wie Poly-D,L-Laktid (erhältlich als R203 von Böhlinger Ingelheim, Deutschland) in 3 ml Chloroform unter aseptischen Bedingungen präpariert. Prinzipiell kann jedoch jedes biodegradierbare (oder nicht-biodegradierbare) blut- und gewebeverträgliche Beschichtungsmaterial, welches gelöst, dispergiert oder emulgiert werden kann, als Trägermittel verwendet werden, wenn es nach dem Aufbringen relativ schnell trocknet und eine selbsthaftende lackartige Beschichtung ergibt und anschließend in Kontakt mit Blut- oder Gewebeflüssigkeit kontrolliert zerfällt. Es hat sich ergeben, daß das Molekulargewicht des R203 von 27000 Daltons den Anforderungen hinsichtlich der mechanischen Stabilität und Elastizität am besten genügt, um auch im expandierten Zustand eine vollständige Beschichtung des Stents zu gewährleisten.

Zur entzündungshemmenden, antikoagulanten, antiproliferativen und/oder antibiotischen Wirkung können sterile aktive Substanzen selektiv dadurch in das Trägermaterial eingearbeitet werden, daß sie der Lösung des biodegradierbaren Trägermaterials zugeführt werden.

Eine geeignetes biodegradierbares Beschichtungsmaterial imprägniert mit Herudin – insbesondere das pharmazeutische Präparat PEG Hirudin (polyethylen-glykol-bound Herudin) wird durch Dispergieren von 24 mg fein verteiltem Hirudinpulver unter aseptischen Bedingungen in der Trägermateriallösung hergestellt und bis zur anschließenden Verwendung bei -10°C gelagert. Anstelle des Pulvers kann eine flüssige antikoagulante Hirudin-Arzneimittel-Lösung hergestellt werden.

Weitere Beispiele der Herstellung geeigneter biodegradierbarer Beschichtungsverbunde, die aktive Substanzen enthalten, sind die folgenden: 48 mg Iloprost (Markennamen für synthetisches Prostaglandinderivat) wird unter aseptischen Bedingungen in der Trägermateriallösung gelöst und bis zur Anwendung bei -10°C gelagert. Um im wesentlichen die gleiche Wirkung zu erzielen, kann Prostazyklin PGI_2 verwendet werden. Eine Dexamethasonbeschichtung wird durch Dispergieren von 4,8 mg fein verteiltem Dexamethasonpulver in der Trägermateriallösung hergestellt. Alternativ kann eine flüssige Form von Dexamethason (erhältlich in Deutschland unter dem Markennamen Fortecortin) verwendet werden, die in Lösung kristallin ist. Für eine antibiotische Beschichtung werden 4,8 mg Gentamicinpulver in der Trägermateriallösung dispergiert. Heparin kann durch Lösen von 24 mg Heparinpulver unter aseptischen Bedingungen in der Trägermateriallösung als Antikoagulanzsubstanz in die Beschichtung eingearbeitet werden, wobei es aber verglichen mit Herudin ein weniger vorteilhaftes antithrombotisches Mittel zum Zweck der lokalen Anwendung ist.

Es ist manchmal erwünscht, eine schnellere antithrombotische Wirkung zu erzielen, z. B. für den Fall, daß ein kritischer Infarktpatient einem hohen Risiko von lokaler Thromboseentstehung durch Adhäsion zwischen vorexistierendem Thrombinmaterial und dem Stent und resultierender Verstopfung der Koronararterie nach der Stentimplantation ausgesetzt ist. In derartigen Situationen kann der Stent mit einer Verbindung beschichtet werden, die eine Trägermateriallösung mit darin eingearbeiteten 50000 Einheiten Urokinasepulver enthält, wobei der Stent in die Verbundlösung eingetaucht und anschließend die resultierende Beschichtung auf der Stentoberfläche getrocknet wird. Auch während des Einführens des Stents in die Koronararterie findet ein schnelles Freisetzen des antithrombotischen Arzneimittels unter kontrollierter Biodegradation der Beschichtung statt, um eine kontinuierliche lokale Thrombolysen zu bewirken.

Für die innere Schicht wird eine geeignete Menge des mit einer nicht resorbierbaren und einfach abzusondernden Substanz, wie Insulin verbundenen radioaktiven Phosphorisotops dem Beschichtungsträger hinzugefügt, um ein Radioaktivitätsniveau von etwa 1 Mikrocurie oder etwas höher für die gesamte innere 7 mm lange Schicht eines Stents zu erzeugen, das ausreichend ist, um das erwünschte Hemmen von Hyperplasie zu bewirken. Da der Beschichtungsprozeß mit einem radioaktiven Material niedriger Radioaktivität durchgeführt wird, wird die innere Schicht auf dem Stent mittels einer Roboter-Einrichtung aufgebracht. Die Lagerung der radioaktiven Stentbeschichtung auf dem anfangs nicht radioaktiven Stent ist einfach. Da in einer Entfernung zum Stent von 10 mm – das ist die Außenwand des Pappbehälters – weniger als 1% der Gesamtstrahlung detektiert werden kann, wird die Lagerung und die Bedienung vereinfacht.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist der Befund, daß eine niedrige Dosis von aus einem biodegradierbaren Träger freigesetzten zytostatischen Arzneimitteln die Proliferation weicher Muskelzellen hemmen und deswegen Restenose verhindern kann. Außer diesem Effekt können zytostatische Arzneimittel auch den Proliferationszyklus weicher Muskelzellen synchronisieren, wodurch diese geeigneter für die wachstumsinhibitorische Strahlungswirkung werden. In der Praxis bedeutet dies, daß niedrige Dosierungen von Strahlung und zytostatischen Arzneimitteln zusammen den gleichen vorteilhaften Effekt hinsichtlich der Restenosereduktion erzielen können, wie mehrere einzelne Dosen von jeweils Strahlung und zytostatischem Arzneimittel allein. Die Kombination zeigt ein sehr niedriges Neben-

effektprofil, während der vorteilhafte Effekt synergistisch ist.

Als eine Folge seiner Eigenschaft, hinsichtlich des Durchmessers aufgeweitet zu werden und dann relativ starr zu bleiben, ist der Stent geeignet, eine elastische Rückbildung der Gefäßwand zu verhindern. Der Trägerabschnitt der Beschichtung ist ein Material mit einer molekularen Kettenlänge, die bewirkt, daß die Beschichtung auf dem Stent ausreichend elastisch aufgebracht ist, um ein Reißen oder Zerbrechen der Beschichtung zu verhindern, wenn der Stent im Gefäß aufgeweitet wird. Zum Beispiel kann der Stent im unaufgeweiteten Status, wenn er auf den Ballonkatheter angebracht wird, einen Durchmesser von 0,03 in (ca. 0,8 mm) bis 0,04 in (ca. 1,02 mm) aufweisen, der auf 2,5 bis 5 mm aufgeweitet werden kann, so daß er um einen Faktor zwischen 3 und 6 gestreckt werden kann. Die Beschichtung muß ausreichend elastisch sein, damit ihr Reißen oder Brüchigwerden während einer derartigen Expansion verhindert wird, so daß kein Abschnitt des Biomaterials des Stents unbeschichtet und ausgesetzt wird. Das im vorhergehenden erwähnte R203 Material weist eine molekulare Kettenlänge auf, die zu diesem Zweck sehr geeignet ist.

Während des Beschichtungsprozesses wird der Stent vorzugsweise in die klebrige Trägermittellösung, welche die ausgesuchten Arzneimittel enthält (diese kann eine mäßige bis hohe Viskosität in Abhängigkeit von der gewünschten Dicke der Beschichtung aufweisen, oder in mehreren Schichten als Sprühgeeignete dünnere Lösung aufgebracht werden) unter sterilen Bedingungen und bei Zimmertemperatur eingetaucht. Typischerweise sind zum Trocknen lediglich 1 bis 2 Minuten erforderlich. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels (z. B. Chloroform) haftet die Beschichtung an der Oberfläche des Stents fest. Wenn erwünscht, kann die Beschichtung in einer oder mehreren Schichten kurz bevor der Stent implantiert wird auf den Stent aufgebracht werden. Folglich kann der Träger statt einer vorge-mischten Lösung separat mit Mischungsinstruktionen und Arzneimitteln oder Substanzen versehen werden, um die endgültige Beschichtung mit individuell regulierbaren und vom behandelnden Arzt gemischten Medikamenten anzupassen.

Patentansprüche

1. Gefäßprothese (Stent) mit einer perforierten Röhre, die einen Durchmesser aufweist, der unter einem radial ausgeübten, nach außen gerichteten Druck expandierbar ist, und mit einer an der freien Oberfläche dieser Röhre haftenden Beschichtung, **dadurch gekennzeichnet**, daß diese Beschichtung einen biokompatiblen Träger enthält, der radioaktives Material enthält.
2. Gefäßprothese nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Substanz im Trägermaterial relativ gleichmäßig in mindestens einem Abschnitt der Dicke der Beschichtung entlang der Länge der Gefäßprothese verteilt ist.
3. Gefäßprothese nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Substanz in einer ersten Schicht der Beschichtung beschränkt ist und daß die Gefäßprothese ferner eine zweite Schicht der Beschichtung enthält, mit einer in der zweiten Schicht im Trägermaterial relativ gleichmäßig verteilt eingearbeiteten Antikoagulanzsubstanz.
4. Gefäßprothese nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der Beschichtung kleiner als etwa 100 Mikron ist.
5. Gefäßprothese nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Quelle im inneren Ab-

schnitt der zusammengesetzten Beschichtung beschränkt und relativ gleichmäßig verteilt ist, wobei der innere Abschnitt unmittelbar an die freie Oberfläche der Gefäßprothese angrenzt und eine Dicke aufweist, welche etwa die Hälfte der zusammengesetzten Beschichtung beträgt.

6. Gefäßprothese nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Substanz mit einer vom Körper leicht ausscheidbaren und im Körper nicht speicherbaren Substanz verbunden ist.

7. Gefäßprothese nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Quelle ein Betastrahlungsemitter ist.

8. Gefäßprothese nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Quelle Phosphor P^{32} ist.

9. Gefäßprothese nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Quelle Gold Au^{198} ist.

10. Gefäßprothese nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Quelle ein Aktivitätsniveau von ungefähr 1 Microcurie aufweist.

- Leerseite -